

# Uni Vir<sup>®</sup> aciclovir

Pó para solução injetável



**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

## IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável 250 mg: embalagem contendo 5 frascos-ampola.

### USO ENDOVENOSO (EV)

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

aciclovir sódico ..... 275 mg\*

\*Equivalente a 250 mg de aciclovir (o conteúdo de ion sódico é de aproximadamente 26 mg por frasco-ampola).

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

UNI VIR é indicado para:

- o tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* em recém-nascidos, crianças e adultos;

- o tratamento de infecções pelo vírus *Varicella zoster*;

- a profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos;

-a profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados de medula óssea. Demonstrou-se que elevadas doses de aciclovir reduzem a incidência e retardam o início da infecção pelo CMV. Quando elevadas doses de aciclovir injetável são administradas após seis meses de tratamento com elevadas doses de aciclovir oral, a mortalidade e a incidência de viremia também são reduzidas;

- o tratamento de meningoencefalite herpética.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aciclovir injetável, quando administrado em pacientes com infecção mucocutânea por *Herpes simplex*, resultou em cicatrização das lesões (p<0,004) e resolução da dor (p<0,01) mais rápidas. <sup>1</sup>

O uso endovenoso de aciclovir é capaz de reduzir a mortalidade da meningoencefalite herpética em 71,5%. <sup>2</sup>

### Referência bibliográfica:

1. MEYERS, JD. *et al.* Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous *Herpes simplex* virus infection in the immunocompromised host. Am J Med, 73(1A): 229-235, 1982.

2. Kennedy PG. Viral encephalitis. J Neurol. 2005 Mar;252(3):268-72. Epub 2005 Mar 11.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

O aciclovir é um nucleosídeo sintético, análogo da purina, com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra os vírus da família herpesvírus, incluindo o vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2; vírus *Varicella zoster* (VVZ), vírus *Epstein-Barr* (VEB) e citomegalovírus (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir tem maior atividade antiviral contra VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) por VHS-2, VVZ, VEB e CMV.

A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ e VEB é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TQ) de células normais, não infectadas, não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para células do hospedeiro mamífero é baixa. Entretanto, a TQ codificada pelos VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é, então, convertido em difosfato e, finalmente, em trifosfato por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA-polimerase viral e inibe a replicação do DNA viral, resultando na terminação da cadeia seguida da incorporação do DNA viral.

#### Propriedades farmacodinâmicas

A administração prolongada ou repetida de aciclovir em pacientes seriamente imunocomprometidos pode resultar na seleção de cepas de vírus com sensibilidade reduzida, que podem não responder ao tratamento contínuo com aciclovir.

A maioria das cepas com sensibilidade reduzida, isoladas clinicamente, mostrou-se relativamente deficiente em TQ viral. No entanto, também foram relatadas cepas com TQ viral ou DNA-polimerase alteradas. A exposição do VHS isolado clinicamente ao aciclovir, *in vitro*, também pode levar ao aparecimento de cepas menos sensíveis. A relação entre a sensibilidade do VHS isolado clinicamente, determinada *in vitro*, e a resposta clínica ao tratamento com aciclovir não está bem definida. Todos os pacientes devem ser orientados, a fim de evitar a potencial transmissão do

vírus, particularmente quando há lesões ativas presentes.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

Em adultos, as concentrações médias plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) após infusão por uma hora de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg ou 15 mg/kg foram 22,7 µM (5,1 µg/mL); 43,6 µM (9,8 µg/mL); 92 µM (20,7 µg/mL); 105 µM (23,6 µg/mL), respectivamente. Os níveis mínimos equivalentes (C<sub>min</sub>), sete horas mais tarde, foram de 2,2 µM (0,5 µg/mL); 3,1 µM (0,7 µg/mL); 10,2 µM (2,3 µg/mL); 8,8 µM (2,0 µg/mL), respectivamente.

Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados níveis médios de pico (C<sub>max</sub>) e mínimos (C<sub>min</sub>) semelhantes quando uma dose de 250 mg/m<sup>2</sup> foi substituída por 5mg/kg e uma dose de 500 mg/m<sup>2</sup> foi substituída por 10 mg/kg. Em recém-nascidos (0-3 meses de vida) tratados com doses de 10 mg/kg, administradas por um período de infusão de uma hora a cada oito horas, a C<sub>max</sub> verificada foi de 61,2 µM (13,8 µg/mL), e a C<sub>min</sub> de 10,1 µM (2,3 µg/mL).

##### Distribuição

Os níveis de aciclovir no fluido cerebrospinal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%). Não estão previstas interações medicamentosas que envolvam deslocamento do sítio de ligação.

##### Eliminação

Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de aciclovir por infusão, é de aproximadamente 2,9 horas. A maior parte da droga é excretada inalterada pelos rins. O *clearance* renal do aciclovir é substancialmente superior ao da creatinina, indicando que a secreção tubular, além de filtração glomerular, contribui para a eliminação renal da droga. A 9-carboximetoximetilguanina é o único metabólito significativo do aciclovir, responsável por 10-15% da dose excretada na urina. Quando o aciclovir é administrado uma hora após 1 g de probenecida, a meia-vida final e a área sob a curva de tempo da concentração plasmática estendem-se para 18% e 40%, respectivamente.

Em recém-nascidos (0 a 3 meses de idade) tratados com 10 mg/kg administrados por infusão por um período de uma hora a cada oito horas, o tempo de meia-vida terminal foi de 3,8 horas.

#### Populações de pacientes especiais

Em pacientes com insuficiência renal crônica, verificou-se que a meia-vida final foi de 19,5 horas. A meia-vida média do aciclovir durante a hemodiálise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos de aciclovir caíram aproximadamente 60% durante a diálise.

Em idosos, o *clearance* corporal total cai com o aumento da idade, associado à diminuições no *clearance* da creatinina, apesar de haver pouca alteração na meia-vida plasmática final.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

UNI VIR é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou ao valaciclovir.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes que estejam recebendo UNI VIR em doses mais altas (por exemplo, para meningoencefalite herpética), deve-se tomar cuidado específico em relação à função renal, principalmente quando os pacientes estiverem desidratados ou apresentarem algum nível de comprometimento renal. UNI VIR reconstituído tem pH de aproximadamente 11,0 e não deve ser administrado por via oral.

#### Uso em pacientes com insuficiência renal e pacientes idosos (acima de 65 anos)

O aciclovir é eliminado por via renal. Por isso, a dose tem que ser reduzida em pacientes com insuficiência renal e ajustada de acordo com o *clearance* de creatinina (ver item “8. Posologia e modo de usar”). É comum pacientes idosos terem a função renal reduzida e, assim, um ajuste da dose de aciclovir deve ser considerado nesses pacientes (ver item “8. Posologia e modo de usar”). Tanto os idosos quanto os pacientes com insuficiência renal apresentam risco elevado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados em relação a esses eventos. Em casos descritos, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver item “9. Reações adversas”).

#### Crianças

A dose de UNI VIR para crianças com idade entre 3 meses e 12 anos é calculada com base na área da superfície corporal (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

#### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

UNI VIR para infusão é geralmente utilizado em pacientes hospitalizados. Portanto, dados sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas não são, usualmente, relevantes. Não existem estudos investigativos sobre o efeito do UNI VIR na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

#### Fertilidade

Não há relatos sobre o efeito do aciclovir na fertilidade feminina humana quando administrado por via oral ou por via endovenosa. Em um estudo com 20 homens com contagem normal de espermatozoides, aciclovir foi administrado por via oral em doses de até 1g ao dia por um período de até seis meses. Esse estudo mostrou que o aciclovir não teve efeitos clínicos significativos na contagem, na motilidade ou na morfologia dos espermatozoides.

Efeitos adversos na espermatogênese, largamente reversíveis, em associação à toxicidade global em ratos e cachorros foram relatados somente com doses de aciclovir muito superiores às empregadas terapeuticamente.

Dois estudos de geração em camundongos não revelaram nenhum efeito do aciclovir na fertilidade quando administrado por via oral.

#### Mutagenicidade

Os resultados de uma ampla gama de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que é pouco provável que aciclovir apresente risco genético ao homem. O aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo realizados em ratos e camundongos.

#### Teratogenicidade

A administração sistêmica do aciclovir em testes padronizados, reconhecidos internacionalmente, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anormalidades fetais, mas apenas doses subcutâneas muito altas produziram toxicidade materna. O significado clínico desses resultados é incerto.

#### Gravidez e lactação

O uso comercial de aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os achados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir quando comparados à população em geral. E nenhum desses defeitos mostrou um padrão único e consistente que pudesse sugerir uma causa comum. O uso de UNI VIR deve ser considerado apenas quando o benefício potencial for maior que o risco potencial para o feto.

Após administração oral de 200 mg, cinco vezes ao dia, aciclovir foi detectado no leite materno em concentrações variando entre 0,6 a 4,1 vezes dos níveis plasmáticos correspondentes. Esses níveis poderiam, potencialmente, expor os lactentes a doses de aciclovir de até 0,3 mg/kg/dia. Deve-se tomar cuidado caso UNI VIR seja administrado em mulheres que estejam amamentando.

#### Categoria B de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação clinicamente significativa foi identificada.

O aciclovir é eliminado inalterado na urina, via secreção tubular renal ativa. Qualquer droga administrada concomitantemente, que afete esse mecanismo, pode aumentar a concentração plasmática do aciclovir. A probenecida e a cimetidina aumentam a área sob a curva (ASC) do aciclovir por esse mecanismo, e

reduzem seu *clearance* renal. Entretanto, nenhum ajuste na dose é necessário, devido ao largo índice terapêutico do aciclovir.

Em pacientes recebendo UNI VIR deve-se ter cuidado com a administração de drogas que possam competir com o aciclovir pela eliminação, uma vez que existe o potencial de aumentar a concentração plasmática de uma ou ambas as drogas ou seus metabólitos. Aumentos nas ASCs plasmáticas do aciclovir e do metabólito inativo de micofenolato de mofetila, agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, foram demonstrados quando as drogas foram administradas concomitantemente. Recomenda-se cautela (com o monitoramento da função renal) ao se administrar UNI VIR com drogas que afetem outros aspectos da fisiologia renal, como, por exemplo, ciclosporina e tacrolimo.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Quando reconstituído, UNI VIR é estável por 12 horas em temperatura entre 15° e 25°C, não devendo ser refrigerado. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). **Após preparo, manter em temperatura entre 15° e 25°C, por até 12 horas, não devendo ser refrigerado.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aspecto físico:** pó fino, amorfo ou cristalino, branco a quase branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de uso

Quando reconstituído, UNI VIR é estável por 12 horas sob temperatura entre 15° e 25°C, não devendo ser refrigerado. A dose necessária de UNI VIR deve ser administrada por infusão endovenosa lenta, pelo período de uma hora. Cada frasco de UNI VIR deve ser reconstituído por meio da adição de 10 mL de água para injeção ou infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v). Isso resulta numa solução contendo 25 mg de aciclovir por mL. Para reconstituição de cada ampola, adicionar o volume recomendado do fluido de infusão e agitar levemente, até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. Após a reconstituição, UNI VIR, pode ser injetado por meio de uma bomba de infusão controlada.

Alternativamente, a solução obtida após a reconstituição de UNI VIR pode ser diluída, resultando numa concentração de aciclovir não superior a 5 mg/mL (0,5% p/v) para administração por infusão. O volume necessário da solução reconstituída de UNI VIR deve ser adicionado ao fluido de infusão de escolha, e a mistura deve ser bem agitada para garantir sua homogeneização. Para crianças e recém-nascidos, nos quais é aconselhável manter o volume de infusão mínimo, é recomendado que a diluição ocorra com 4 mL de solução reconstituída (100 mg de aciclovir) para 20 mL de fluido de infusão. Para adultos, é recomendado que as bolsas contendo 100 mL do fluido de infusão sejam utilizadas, mesmo quando se obtém uma concentração de aciclovir menor que 0,5% p/v. Assim, uma bolsa de infusão contendo 100 mL pode ser usada para qualquer dose entre 250 e 500 mg de aciclovir (10 e 20 mL de solução reconstituída). Uma segunda bolsa de infusão deve ser usada para doses entre 500 e 1.000 mg. Quando diluído de acordo com os esquemas recomendados, UNI VIR é compatível com os fluidos de infusão e estável por até 12 horas à temperatura entre 15° e 25°C: - infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,45% e 0,9% p/v); - infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,18% p/v) e glicose (4% p/v); - infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,45% p/v) e glicose (2,5% p/v); - infusão endovenosa de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann). UNI VIR, quando diluído de acordo com as instruções acima, proporcionará uma concentração de aciclovir não maior que 0,5% p/v. Como UNI VIR não possui conservantes antimicrobianos, a reconstituição e a diluição devem ser realizadas em condições de total assepsia, imediatamente antes do uso. Qualquer solução não utilizada deverá ser descartada. Caso apareça qualquer turvação ou cristalização na solução, antes ou durante a infusão, a preparação deverá ser descartada.

### Posologia

#### Adultos:

Ospacientes com infecções por *Herpes simplex* (exceto meningoencefalite herpética) ou com infecções pelo *Varicella zoster* devem receber UNI VIR em doses de 5mg/kg a cada oito horas. Pacientes imunocomprometidos com infecção pelo *Varicella zoster* ou pacientes com meningoencefalite herpética devem receber UNI VIR em doses de 10 mg/kg, a cada oito horas, desde que a função renal não esteja comprometida. Para a profilaxia da infecção pelo CMV em pacientes transplantados de medula óssea, deve-se administrar, endovenosamente, 500 mg/m<sup>2</sup> de UNI VIR, três vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente oito horas. Nesses pacientes, a duração do tratamento recomendada é de 5 a 30 dias após o transplante. Pacientes obesos devem ter sua dose calculada com base no peso ideal, e não no peso encontrado.

#### Crianças:

A dose de UNI VIR para crianças com idade entre 3 meses e 12 anos é calculada com base na área da superfície corporal. Crianças com infecções por *Herpes simplex* (exceto meningoencefalite herpética) ou com infecções por *Varicella zoster* devem receber UNI VIR em doses de 250 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, a cada oito horas. Em crianças imunocomprometidas com infecções por *Varicella zoster* ou com meningoencefalite herpética, UNI VIR deve ser administrado por infusão em doses de 500 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, a cada oito horas, desde que a função renal não esteja comprometida. Dados limitados sugerem que, para a profilaxia da infecção pelo CMV em crianças acima de 2 anos de idade e transplantadas de medula óssea, pode-se administrar a dose de adultos. Crianças com função renal comprometida necessitam de uma dose apropriadamente modificada, de acordo com o grau de comprometimento.

#### Recém-nascidos:

A dose de UNI VIR em recém-nascidos é calculada com base no peso corporal. Recém-nascidos com infecção pelo vírus *Herpes simplex* devem receber doses de 10 mg/kg de peso corporal de UNI VIR, por infusão, a cada oito horas.

#### Idosos:

A possibilidade de insuficiência renal em pacientes idosos deve ser considerada, e a dosagem deve ser ajustada. É preciso garantir hidratação adequada a esses pacientes.

#### Pacientes com comprometimento renal

UNI VIR deve ser administrado com cautela neste grupo. Hidratação adequada deve ser garantida. Para esses pacientes, sugerem-se os seguintes ajustes de doses:

<i>Clearance</i> da creatinina	Dose
25-50 mL/min	A dose recomendada acima (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m <sup>2</sup> ) deve ser administrada a cada 12 horas.
10-25 mL/min	A dose recomendada acima (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m <sup>2</sup> ) deve ser administrada a cada 24 horas.
0 (anúrico) -10 mL/min	Em pacientes sob diálise peritoneal ambulatorial contínua, a dose recomendada acima (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m <sup>2</sup> ) deve ser dividida e administrada a cada 24 horas. Em pacientes sob hemodiálise, a dose recomendada acima (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m <sup>2</sup> ) deve ser dividida e administrada a cada 24 horas e após a diálise

A duração usual do tratamento com UNI VIR é de cinco dias, mas pode ser ajustada conforme as condições do paciente e sua resposta ao tratamento. O tratamento para meningoencefalite herpética aguda e infecções pelo vírus *Herpes simplex* em recém-nascidos deve se prolongar por 10 dias. A duração da administração profilática de UNI VIR é determinada pela duração do período de risco.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de frequência associadas com as reações adversas abaixo são estimadas. Para a maioria dos eventos, não estão disponíveis dados adequados para estimar a incidência. Além disso, eventos adversos podem variar sua incidência dependendo da indicação.

### Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- flebite;
- náusea e vômitos;
- aumentos reversíveis de enzimas hepáticas;
- prurido, urticária e erupções (incluindo fotossensibilidade);
- aumento dos níveis plasmáticos de ureia e creatinina.

Podem ocorrer rápidos aumentos nos níveis plasmáticos de ureia e creatinina em pacientes que tenham recebido UNI VIR. Acredita-se que isso esteja relacionado aos níveis de pico plasmático e ao estado de hidratação do paciente. Para evitar esse efeito, quando administrado por via endovenosa, o medicamento não deve ser administrado na forma de *bolus* endovenoso, mas por infusão durante o período de uma hora.

### Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):

- decréscimos nos índices hematológicos (anemia, trombocitopenia e leucopenia).

### Reações muito raras (<1/10.000):

- anafilaxia;
- dispneia;
- angioedema;
- cefaleia, tonteira, agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia e coma. Esses eventos são geralmente reversíveis e observados em pacientes com insuficiência renal ou outros fatores predisponentes (ver item “5. Advertências e precauções”);
- diarreia e dor abdominal;
- aumentos reversíveis da bilirrubina, icterícia e hepatite;
- insuficiência renal, insuficiência renal aguda, dor renal. Hidratação adequada deve ser mantida. A insuficiência renal geralmente, responde rapidamente à reidratação do paciente e/ou redução da dose ou suspensão do medicamento. No entanto, pode ocorrer progressão para insuficiência renal aguda, em casos excepcionais. Dor renal pode estar associada à insuficiência renal;
- fadiga, febre, reações inflamatórias locais. Reações inflamatórias locais graves,

algumas vezes com destruição cutânea, ocorreram quando UNI VIR foi infundido erroneamente de forma extravascular (no tecido subcutâneo, por exemplo).

**Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Asuperdosagem de aciclovir resulta na elevação de creatinina sérica, ureia nitrogenada no sangue e subsequente insuficiência renal. Efeitos neurológicos, incluindo confusão, alucinações, agitação, convulsões e coma também foram descritos.

### Tratamento

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade. A hemodiálise acelera significativamente a remoção do aciclovir do sangue e pode ser considerada uma opção para o tratamento da superdosagem sintomática.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0194

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A  
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 - Embu-Guaçu – SP - CEP: 06900-000  
CNPJ: 60.665.981/0001-18 - Indústria Brasileira  
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenças  
CRF-SP: 49136

SAC 0800 11 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/08/2014.

